

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v70i5.11439>

Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen con patrón hereditario

Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen disease with hereditary pattern.

Liliana Rosales,¹ Baudimar Jiménez,¹ Ismar Marte,² Marcia Endara³

Resumen

ANTECEDENTES: La neurofibromatosis tipo 1, o enfermedad de Von Recklinghausen, es un trastorno neurocutáneo común, multisistémico. Se hereda de forma autosómica dominante; es causada por mutaciones del gen NF1, responsable en el cromosoma 17q11.2 que sintetiza una proteína denominada neurofibromina. Tiene una incidencia de 1 por cada 2500 o 3500 recién nacidos, con una distribución similar en cuanto al sexo.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 13 años, que tenía una dermatosis generalizada bilateral y simétrica, caracterizada por múltiples máculas hiperpigmentadas café con leche de tamaños variables (la mayor de 5 y 6 mm), tumores del color de la piel, circunscritos, blandos y sésiles, de milímetros de diámetro en el tórax, el abdomen y las extremidades. En la región temporal derecha tenía una neoformación nodular, blanda, móvil, de 2.5 x 1.5 cm, no dolorosa. Se practicaron múltiples estudios de imagen y evaluaciones multidisciplinarias. La paciente recibió asesoría genética por parte de los servicios de neuro-oftalmología, neurocirugía y neurología.

CONCLUSIONES: La neurofibromatosis tipo 1 se diagnostica en la infancia, cuando surgen manifestaciones pigmentarias; el tratamiento es multidisciplinario y es necesario practicar estudios de imagen para demostrar el tamaño y extensión de los neurofibromas, así como la asesoría genética para determinar el riesgo y la recurrencia familiar. No existe un tratamiento específico contra esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Neurofibromatosis tipo 1; enfermedad de Von Recklinghausen; gen NF1; neurofibromina; gliomas ópticos.

Abstract

BACKGROUND: Neurofibromatosis type 1, or Von Recklinghausen disease, is a common, multisystem neurocutaneous disorder. Neurofibromatosis type 1 is inherited in an autosomal dominant manner, caused by mutations of the NF1 gene, responsible on chromosome 17q11.2 that synthesizes a protein called neurofibromin. It has an incidence of 1 in every 2500 or 3500 newborns, with a similar distribution in terms of sex.

CLINICAL CASE: A 13-year-old female patient, who presented bilateral and symmetrical generalized dermatosis characterized by multiple hyperpigmented café au lait macules of variable sizes (greater than 5 and 6 mm), skin-colored, circumscribed tumors, soft and sessile millimeters in diameter in the thorax, abdomen and extremities. In the right temporal region she had a soft, mobile, nodular neoformation measuring 2.5 x 1.5 cm, not painful. Multiple imaging studies were performed as well as multidisciplinary evaluations. Genetic counseling by neuro-ophthalmology, neurosurgery and neurology was given.

¹ Residente de segundo año del posgrado de Dermatología.

² Dermatólogo. Docente de la Universidad Francisco de Miranda, Falcón, Venezuela.

³ Dermatólogo. Miembro de la Comisión Coordinadora del Programa de Posgrado de Dermatología. Adjunto del servicio de Dermatología y de la Consulta de Dermatología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0003-9074-706X>

Recibido: julio 2024

Aceptado: junio 2025

Correspondencia

Liliana Rosales Ochoa
lilyrosales019@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rosales L, Jiménez B, Marte I, Endara M. Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen con patrón hereditario. Dermatol Rev Mex 2026; 70 (5): 701-707.

CONCLUSIONS: *This disease is recognized in childhood, when pigmentary manifestations arise, the therapeutic approach is multidisciplinary. It is necessary to perform multiple imaging studies to demonstrate the size and extension of the neurofibromas, as well as genetic counseling to determine the risk and familial recurrence. There is no specific treatment for this disease.*

KEYWORDS: *Neurofibromatosis type 1; Von Recklinghausen disease; NF1 gene; Neurofibromin; Optic gliomas.*

ANTECEDENTES

La neurofibromatosis tipo 1 es el trastorno neurocutáneo más común y conocido; tiene una incidencia de 1 por cada 2500 o 3500 recién nacidos. Es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación en el gen que se encuentra en el cromosoma 17q11.2. Aproximadamente el 50% de los casos de neurofibromatosis tipo 1 son familiares y los casos restantes ocurren esporádicamente. El gen codifica la proteína neurofibromina, que actúa como una proteína activadora de guanina trifosfatasa (GTPasa) y es importante en el crecimiento celular y las vías de señalización; participa en la regulación negativa de la vía RAS-MAPK supresora de tumores.

Las facomatosis son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan, principalmente, la piel y el sistema nervioso central. La neurofibromatosis tipo 1 es una de estas enfermedades que se incluyen dentro de esta clasificación como trastornos de un solo gen, pero tienen patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.

Las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis tipo 1 se caracterizan por múltiples

máculas café con leche, efélides intertriginosas, neurofibromas cutáneos, neurofibromas subcutáneos o nodulares profundos, neurofibromas plexiformes y signos oculares característicos. Los problemas de aprendizaje, comportamiento y adaptación social son poco comunes entre las personas con neurofibromatosis tipo 1. Los gliomas ópticos o no ópticos ocurren con más frecuencia, pero la mayor parte de estos tumores tienen un curso benigno. Los individuos con neurofibromatosis tipo 1, especialmente los que cursan con neurofibromas plexiformes o nodulares profundos en grandes cantidades o de gran tamaño, tienen un alto riesgo de padecer tumores malignos de la vaina del nervio periférico, que tienden a ocurrir en edad temprana con pronóstico no favorable en la población. Las mujeres con neurofibromatosis tipo 1 tienen mayor riesgo de cáncer de mama y de complicaciones durante el embarazo. La hipertensión es frecuente y la vasculopatía por neurofibromatosis tipo 1 puede causar accidentes cerebrovasculares u otras complicaciones cardiovasculares en niños y adultos jóvenes afectados. La displasia vertebral o tibial puede causar una discapacidad y la enfermedad gastrointestinal, endocrina o pulmonar asociada con la neurofibromatosis tipo 1 (aunque menos frecuente) puede ser grave.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 13 años edad, de nacimiento prematuro, procedente de Carabobo; su madre tenía neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada a los cuatro años. Su enfermedad actual inició desde el nacimiento. Examen físico: foto-tipo cutáneo IV-VI según Fitzpatrick; tenía una dermatosis generalizada bilateral y simétrica, caracterizada por múltiples máculas hiperpigmentadas café con leche de tamaños variables (mayor de 5 y 6 mm; **Figura 1**), así como tumores del color de la piel, circunscritos, blandos y sésiles de milímetros de diámetro en el tórax, el abdomen y las extremidades. **Figura 2**

En la región temporal derecha tenía una neoformación nodular, blanda, móvil, de 2.5 x 1.5 cm, no dolorosa. **Figura 3**

La tomografía axial computada simple de cráneo mostró engrosamiento y elongación del nervio óptico derecho. La resonancia magnética de cráneo evidenció una lesión de carácter neurofibromatoso en la región parietal derecha supra-aurícula con infiltración moderada del diploe interno, sin alteraciones. **Figura 4**

El departamento de genética estableció el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1, enfermedad con neomutación (**Figura 5**). El de neuro-oftalmología fue de nódulos de Lisch. Neurocirugía: neurofibromatosis parietal derecha supra-auricular. Neurología: sin alteraciones y recomendación de control anual.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo 1, o enfermedad de Von Recklinghausen, es un trastorno neurocutáneo común, multisistémico, causado por mutaciones del gen NF1, localizado en el cromosoma 17q11.2 que sintetiza una proteína denominada neurofibromina. Se distingue, principalmente, por manchas café con leche, efélides axilares e ingui-



Figura 1. Máculas café con leche.

nales, nódulos de Lisch en el iris, neurofibromas cutáneos y mayor riesgo de tumores. No obstante, tiene una marcada variabilidad clínica y, si bien algunos rasgos se manifiestan al nacimiento, otros aparecen con la edad.¹⁻⁴

Su incidencia es de 1 cada 2500 o 3500 recién nacidos, con una distribución similar en cuanto al sexo.^{5,6,7} Una persona con neurofibromatosis tipo 1 tiene un 50% de probabilidad de tener un hijo con la misma enfermedad en cada embarazo



Figura 2. Máculas hiperpigmentadas y tumores circunscritos color piel.

(Figuras 6 y 7). Se hereda de forma autosómica dominante, como en la paciente del caso. Alrededor de la mitad de las personas afectadas tienen neurofibromatosis tipo 1 como resultado de una mutación de *novo* en el gen NF1, variante que causa la enfermedad.

La penetrancia es cercana al 100%; por lo tanto, se espera que un niño que hereda una variante que causa neurofibromatosis tipo 1 manifieste características de la enfermedad, pero éstas pueden

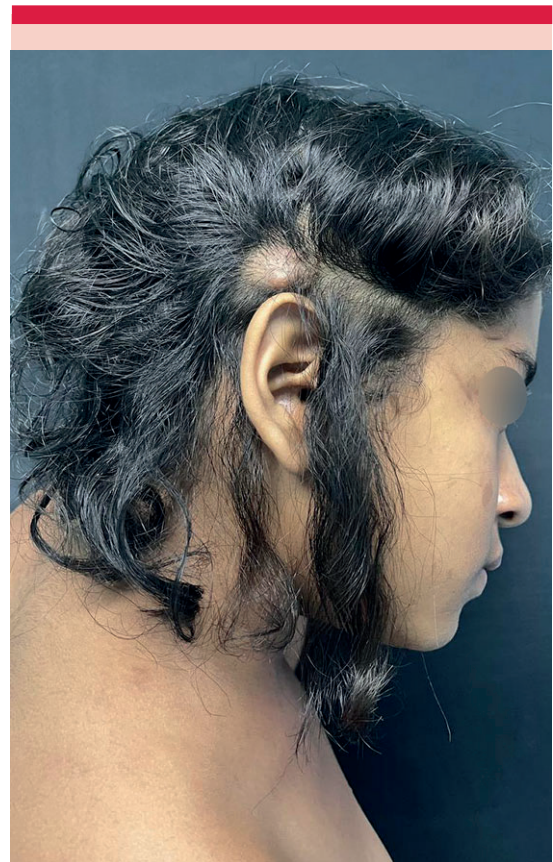


Figura 3. Neurofibroma blando en la región temporal derecha.

ser considerablemente más (o menos) graves en un niño afectado que en su padre afectado. Las pruebas prenatales para detectar un embarazo de mayor riesgo y las pruebas genéticas previas a la implantación son posibles si se conoce la variante que causa la enfermedad en una familia.

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos que incluyen múltiples máculas café con leche, neurofibromas cutáneos o subcutáneos, neurofibromas plexiformes, efélides axilares o inguinales, gliomas ópticos, lesión ósea distintiva e iris con nódulos de Lisch y familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1. Para el diagnóstico deben cumplirse dos de estos criterios.² **Cuadro 1**

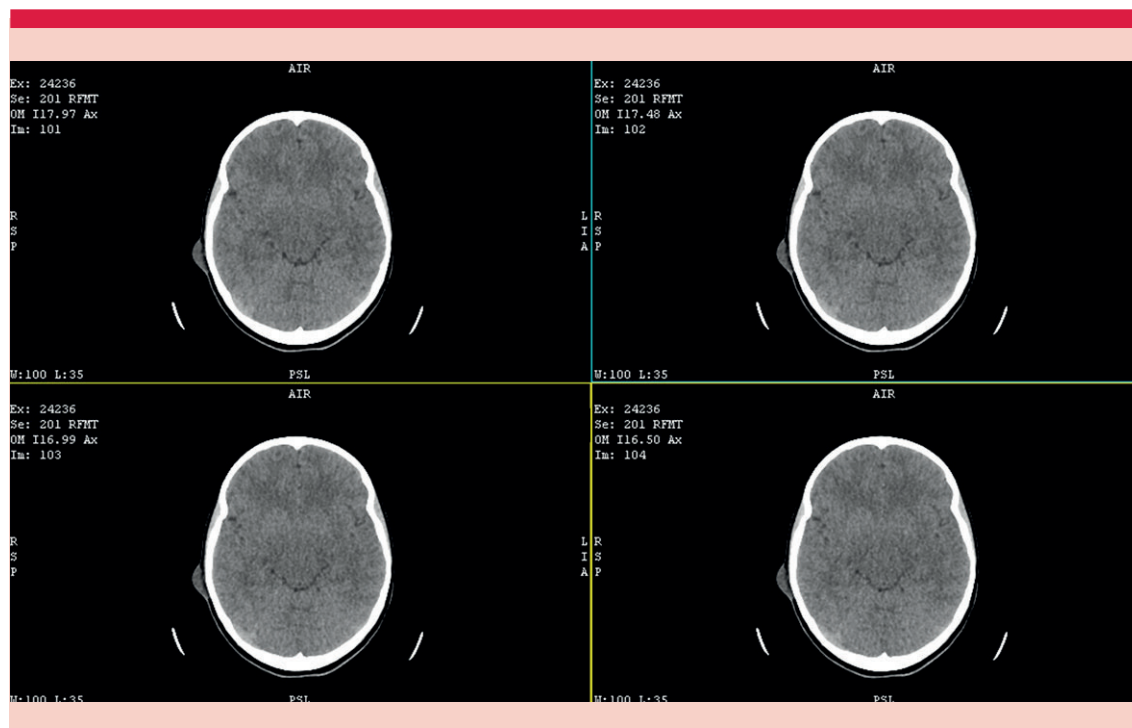


Figura 4. Tomografía axial computada simple de cráneo.

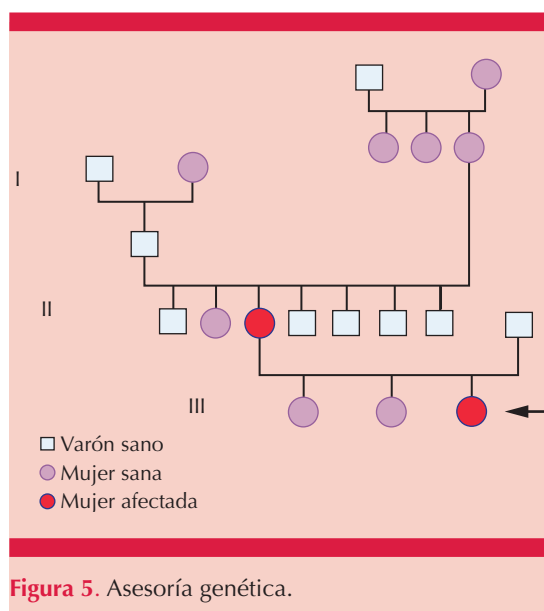


Figura 5. Asesoría genética.

La neurofibromatosis tipo 1 puede afectar casi todos los sistemas del cuerpo, por lo que es posible que los pacientes manifiesten alteraciones oftalmológicas, musculoesqueléticas, cardiovasculares, gastrointestinales, autoinmunitarias, endocrinas y del sistema nervioso central.^{5,6} Los diagnósticos diferenciales incluyen los síndromes de Legius, de McCune-Albright, de Noonan y de Silver-Russell.⁴

La supervisión periódica ayuda a la detección temprana de las complicaciones y a su tratamiento sintomático. La FDA aprobó el selumetinib en pacientes mayores de 2 años con neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperables. Es un inhibidor selectivo de las proteínas cinasa 1 y 2 activadas por mitógenos



Figura 6. Madre de la paciente del caso con neurofibromatosis tipo 1.

(MEK 1/2). El selumetinib bloquea la actividad de las MEK y la vía de RAF-MEK-ERK. Por tanto, la inhibición de las MEK puede bloquear la proliferación y supervivencia de las células tumorales en las que se activa la vía de RAF-MEK-ERK.^{7,8}

Está indicado específicamente para pacientes con neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables, que afectan las vainas nerviosas y



Figura 7. Neurofibromas blandos de tamaños variables.

pueden crecer en cualquier parte del cuerpo, incluso alrededor de la columna y en áreas donde pueden afectar los órganos internos.

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 pueden consultar a los dermatólogos con más frecuencia, lo que aumenta las posibilidades de diagnosticar cáncer de piel y genera un posible sesgo. Si bien existen diferencias de riesgo relativo, las diferencias de riesgo absoluto son pequeñas y pueden no ser clínicamente significativas para cambiar las recomendacio-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1

Al menos dos de los siguientes criterios diagnósticos	Frecuencia en niños (%)
• Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm de diámetro en prepúberes y de 15 mm en púberes	99-100
• Efélides axilares e inguinales	90
• Dos o más nódulos de Lisch	40
• Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme	40
• Glioma de vía óptica	30
• Lesión ósea definida de neurofibromatosis tipo 1: displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis	< 10
• Un familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1 definida	30

nes de detección. Aunque los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 a menudo acuden al dermatólogo por problemas de la piel, el riesgo de carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma en estos pacientes aún no está claro. La secuenciación del exoma completo ha establecido a NF1 como el tercer gen mutado con más frecuencia en melanomas. Alrededor del 12 al 18% de los melanomas y del 45 al 93% de los melanomas desmoplásicos albergan alteraciones en el gen NF1.⁹

CONCLUSIONES

La neurofibromatosis tipo 1 se diagnostica en la infancia, cuando surgen manifestaciones pigmentarias. El tratamiento es multidisciplinario; es necesario practicar múltiples estudios imagenológicos para demostrar el tamaño y extensión de los neurofibromas, así como proporcionar asesoría genética para determinar el riesgo y recurrencia familiar. No existe un tratamiento específico de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter* 2020; 171 (5): 371-377. <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242>
2. Duat Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1. *Pediatría Integral* 2020; 6: 334-341.
3. Hernández S, Navío M, et al. Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2022; 1: 341-352.
4. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2019; 143 (5): e20190660. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-066>
5. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
6. Rosser T. Neurocutaneous Disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24 (1, Child Neurology): 96-129. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000562>
7. Voelker R. A new treatment for children with neurofibromatosis type 1. *JAMA* 2020; 323 (19): 1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7157>
8. Guo Y, Wang H, Wang S, et al. Tratamiento con selumetinib para máculas café con leche y neurofibroma plexiforme en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1. *JAMA Dermatol* 2024; 160 (3): 366-368. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.5338>
9. Trinh P, Li S, Sarin KY. Neurofibromatosis type 1 and risk of skin cancer. *JAMA Dermatology* 2022; 158 (10): 1214-1216. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3083>